HÄUFIGKEIT UND PROGNOSE MALIGNER MELANOME AN DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Brigitte STOCK

Diss. München
1983

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

HÄUFIGKEIT UND PROGNOSE MALIGNER MELANOME AN DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Stock
aus
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.Ch.SCHMOECKEL
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.Dr.h.c.O.BRAUN-FALCO
Dekan:	Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.11.1983

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
1.1 Entwicklung maligner Melanome
1.2 Klassifikation maligner Melanome

2. Ziele

3. Material und Untersuchungsmethoden
3.1 Auswahlkriterien
3.2 Histologische Kriterien
3.3 Klassifikation der malignen Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko
3.4 Klinische Daten
3.5 Zahlenmaterial
3.6 Berechnung

4. Ergebnisse
4.1 Zunahme der absoluten Häufigkeit
4.2 Änderung in der vertikalen Tumordicke
4.3 Geschlecht und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko
4.4 Lokalisation und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko
4.5 Nachbeobachtungsergebnisse

5. Diskussion
5.1 Häufigkeitszunahme von Melanomerkrankungen
5.2 Änderungen in der vertikalen Tumordicke bei malignen Melanomen aus den Jahren 1968 - 1979
5.3 Geschlecht und Prognose

5.4 Lokalisation und Prognose
5.5 Histologische Kriterien und Prognose

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

Herrn Prof. Dr. Christian Schmoeckel danke ich für die Überlassung des Themas und für seine ständige Anregung und Unterstützung zu dieser Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546814_0017

1. Einleitung

Maligne Melanome sind bösartige Tumoren, die von den pigmentbildenden Zellen der Haut, den Melanozyten, ausgehen. Diese wandern während der Embryonalentwicklung aus der Neuralleiste in die basalen Zellschichten der Epidermis und produzieren das Melanin, das als Schutz vor UV-Strahlen dient (50).
Seit Jahren nehmen die malignen Melanome weltweit an Häufigkeit zu (6, 23, 60) und stellen auf Grund ihrer ausgeprägten Malignität eine Herausforderung für die Medizin dar.

1.1 Entwicklung maligner Melanome

Maligne Melanome können auf verschiedene Weise entstehen:

1.1.1 Maligne Melanome auf Nävuszellnävus

Bei diesem Entstehungsmodus wird noch diskutiert, ob es sich um eine direkte Transformation von Nävuszellen in Melanomzellen handelt oder um maligne Entartung von melanozytischen Zellen innerhalb eines Nävuszellnävus an der Epidermis-Cutis Grenze (9).
Für die Entstehung eines malignen Melanoms auf einem präexistenten Nävuszellnävus fanden Clark und Mihm eine Häufigkeit von 20 % (16), Goldsmith von über 30 % (31) und Bünte 50 % (13).

1.1.2 Malignes Melanom auf unveränderter Haut

Ein malignes Melanom kann sich auf klinisch unveränderter Haut an jeder Körperstelle entwickeln. Für diese Entstehungsart wird eine Häufigkeit zwischen 10 - 25 % (8) und 45 % (38) angegeben.

1.1.3 Malignes Melanom auf dem Boden einer Lentigo maligna

Die Lentigo maligna gilt als melanozytische Präkanzerose, bei der vermehrt atypische Melanozyten in der Basalschicht zu beobachten sind. Zeigen sich nesterartig angeordnete Tumorzellen, die die Basalzellreihe durchbrechen oder auflösen, spricht man von einem Lentigo maligna Melanom.

Die Entwicklung eines malignen Melanoms auf dem Boden einer Lentigo maligna wird zwischen 10 % (18), 22 % (77) und 30 % (3) angegeben.

1.2 Klassifikation maligner Melanome

Unabhängig von ihrer Entstehungsweise haben maligne Melanome unterschiedliche klinische und histopathologische Merkmale, was zu einer Einteilung in verschiedene Melanomtypen führte. Eine solche Klassifizierung ist eine wichtige Voraussetzung für die Prognosestellung und für ein optimales Therapiekonzept. Allgemein international anerkannt ist heute die Klassifikation nach Clark und Mitarbeiter, die die Morphologie des Tumors und seine Invasionstendenz berücksichtigt (17). Unterschieden werden vier - auch klinisch differenzierbare Melanomtypen -, die sich durch ihr unterschiedliches Wachstumsverhalten unterscheiden, primär horizontal wie das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das Lentigo maligna Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) und primär vertikal wie das noduläre Melanom (NM).

Gelegentlich ist eine Einordnung eines Melanoms in das Klassifikationskonzept von Clark nicht möglich. Es wird dann als nicht klassifizierbar bezeichnet (5).

1.2.1 Lentigo maligna Melanom (LMM)

Das Lentigo maligna Melanom ist ein Tumor mit relativ langsamer Wachstumsphase, die sich über 5 - 15 Jahre hinziehen kann. Es ist fast ausschließlich bei älteren Menschen, vorwiegend bei Frauen, an lichtexponierten Hautregionen, wie Kopf-, Halsbereich und Unterarmen zu finden (9, 15, 57). Klinisch ist das Lentigo maligna Melanom an der Manifestation von Papeln oder Knötchen in der flach im Hautniveau liegenden Macula und an der intensiven schwarz-braunen bis schwarzen Färbung zu erkennen. Diese charakteristischen Kennzeichen ermöglichen

die Unterscheidung von der melanotischen Präkanzerose, der Lentigo maligna, die als mittelbrauner bis dunkelbrauner, unregelmäßig begrenzter Herd mit flach im Hautniveau liegender Oberfläche erscheint.

Histopathologisch ist die Atrophie der Epidermis auffallend, in deren basalen Zellschichten sich atypische Melanozyten mit deutlicher Pleomorphie finden. Die Atrophie der Epidermis ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal des Lentigo maligna Melanoms gegenüber dem superfiziell spreitenden Melanom (46).

1.2.2 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Das superfiziell spreitende Melanom wächst, wie der Name schon andeutet, oberflächlich horizontal und zeigt erst später vertikale Wachstumstendenz. Makroskopisch tritt das superfiziell spreitende Melanom als rundlich-ovaler, flach erhabener Herd mit polyzyklischer Begrenzung in Erscheinung. Typisch ist das Nebeneinander von grauen, schwarzen, braunen und rötlichen Farbtönen. Weiße oder rosafarbene Areale sind ein Zeichen von spontaner Regression (57).

Histopathologisch ist für das superfiziell spreitende Melanom eine hyperplastische oder papillomatöse Epidermis charakteristisch, die von umschriebenen, meist pagetoiden Tumorzellnestern durchsetzt ist (57).

1.2.3 Noduläres Melanom (NM)

Das noduläre Melanom wächst von Anfang an vertikal invasiv. Makroskopisch erscheint es als scharf begrenzter, kalottenförmig erhabener oder sogar gestielter, meist einfarbiger brauner oder schwarzer Knoten. Nicht selten sind noduläre

Melanome auch amelanotisch. In einigen Fällen beobachtet man bei nodulären Melanomen ein mehr flaches Wachstum (flach wachsendes malignes Melanom) (9).

Das histopathologische Bild des nodulären Melanoms ist unverkennbar. Das horizontale Wachstum des Tumors reicht intraepidermal, im Gegensatz zu den drei anderen Melanomtypen, üblicherweise höchstens bis zu drei Reteleisten. Dagegen steht das vertikale Wachstum im Vordergrund. Die einzelstehenden oder zu Nestern angeordneten Melanomzellen infiltrieren oft tief in die Cutis und Subcutis.

1.2.4 Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Das akrolentiginöse Melanom ist ausschließlich an Fußsohle, Handfläche oder subungual lokalisiert (63). Es besteht aus einem im Hautniveau liegenden und einem über das Hautniveau erhabenen Anteil.

Histopathologisch nimmt das akrolentiginöse Melanom eine Zwischenstellung zwischen superfiziell spreitendem Melanom und Lentigo maligna Melanom ein (39). Die Epidermis ist wie beim superfiziell spreitenden Melanom hyperplastisch. Hier finden sich am Tumorrand, ähnlich wie beim Lentigo maligna Melanom, einzelne atypische Melanozyten, häufig mit erkennbaren Dendriten.

2. Ziele

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die histologische Auswertung von 837 Melanompräparaten aus den Jahren 1968-1979 unter Berücksichtigung einiger klinischer Daten der Patienten. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen vier Fragestellungen.

2.1 Zunahme der Häufigkeit

Anhand der Zahl der Melanompatienten, die von 1968-1979 die Münchner Dermatologische Universitätsklinik aufsuchten, wird die steigende Tumorinzidenz aufgezeigt und mögliche Gründe hierfür diskutiert.

2.2 Vertikale Tumordicke

Es wird untersucht, ob sich die vertikale Tumordicke der im Verlauf von elf Jahren exzidierten Melanome geändert hat, oder ob sie annähernd konstant geblieben ist, d.h. ob die Anzahl der Melanome mit kleiner Tumordicke in dem beobachteten Zeitraum angestiegen ist und umgekehrt die Anzahl der Melanome mit großer Tumordicke rückläufig ist.

2.3 Korrelation von Metastasierungsrisiko und Geschlecht (a) sowie Tumorlokalisation (b)

Weiterhin beschäftigt sich die Arbeit mit der Häufigkeitsverteilung von Melanomen mit histologisch festgestelltem hohen, niedrigen und mittleren Metastasierungsrisiko bezüglich des Geschlechts des Patienten sowie der Lokalisation des Tumors.

2.4 Nachbeobachtung

Die letzte Untersuchung, der die Nachbeobachtungsergebnisse von 339 Melanompatienten zugrunde liegen, befaßt sich mit den prognostischen Kriterien Geschlecht, Tumorlokalisation, Level, Tumordicke, Mitoserate, Ulzeration, Gefäßinvasion und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko. Sie geht der Frage nach, inwieweit diese genannten Faktoren eine statistisch gesicherte prognostische Aussage zulassen.

3. Material und Untersuchungsmethoden

3.1 Auswahlkriterien

Für diese Arbeit wurden die histologischen Schnitte von insgesamt 837 Patienten mit primär kutanem malignen Melanom aus den Jahren 1968-1979 ausgewertet, wobei auch - wenn vorhanden - die jeweiligen Schnellschnitte berücksichtigt wurden. Das Krankengut setzt sich zusammen aus Patienten, die in der Münchner Dermatologischen Universitätsklinik operiert wurden und aus Patienten, bei denen die Tumorexzision in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt wurde, die Begutachtung der Histologie und die Nachuntersuchung dieser Patienten aber ebenfalls in der Dermatologischen Klinik erfolgte.

In die Untersuchung aufgenommen wurden nur Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines malignen Melanoms. Fälle mit Lentigo maligna wurden nicht herangezogen.

Für die Fragestellung hinsichtlich der Prognose konnten aus dem Gesamtkollektiv von 837 Patienten 339 Patienten, 217 Frauen und 122 Männer, ausgewählt werden. Sie waren mindestens fünf Jahre postoperativ nachbeobachtet worden.

3.2 Histologische Kriterien

Die histologischen Schnitte wurden nach folgenden Kriterien befundet:

a) Invasionstiefe

Die Invasionstiefe des Tumors wurde nach Clark (17) in fünf Stufen eingeteilt. Die Methode von Clark hat die

Eindringtiefe des Tumors in Relation zu den Hautschichten zur Grundlage.

level I	alle Tumorzellen befinden sich noch oberhalb der Basalmembran
level II	die Tumorzellen durchbrechen die Basalmembran und reichen in die Papillarkörper hinein
level III	die Tumorzellen reichen auf breiter Front bis zur Grenze zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare und füllen den Papillarkörper aus
level IV	die Tumorzellen infiltrieren in großer Zahl das Stratum reticulare
level V	die Tumorzellen dringen in die subkutane Fettschicht ein

b) Tumordicke (mm)

Die vertikale Tumordicke wurde nach der Methode von Breslow (10, 11) ausgemessen, der die Tumordicke als maximale Distanz zwischen Stratum granulosum und dem tiefsten Punkt der Invasion der Melanomzellen in Millimetern definiert hat. Bei ulzerierten Melanomen wurde die Tumordicke vom Ulzerationsgrund bis zur untersten Tumorzelle bestimmt. In Fällen, in denen die Distanz vom Stratum granulosum bis zum tiefsten Punkt des Tumors größer war als die vom Ulzerationsgrund bis zur untersten Tumorzelle, wurde der höhere Wert genommen.

c) Mitoseindex (mit/mm^2)

Der Mitoseindex ist bestimmt durch die maximale Anzahl von Mitosen pro 1 mm^2, was einer Fläche von sieben bis zehn aneinanderliegenden Blickfeldern mit einem 40er Objektiv entspricht.

Der Mitoseindex wurde jeweils an verschiedenen Stellen des Tumors errechnet. Stark melaninhaltige Areale wurden nicht untersucht. Für die Auswertung wurde dann nur der höchste ermittelte Wert berücksichtigt. Bei sehr kleinen Melanomen war es manchmal notwendig, einen zusätzlichen Schnitt heranzuziehen, um auf eine untersuchte Fläche von 1 mm^2 zu kommen (65).

d) prognostischer Index
Der prognostische Index ist definiert als Produkt von maximaler vertikaler Tumordicke und Mitoseindex (65).

e) Ulzeration
Die Oberflächenstruktur des Tumors wurde auf histologisch feststellbare Nekrosen mit Verlust des Oberflächenepithels hin geprüft.

f) Gefäßinvasion
Die Gefäßlumen von Blut- und Lymphgefässen wurden auf mögliche Invasion von Tumorzellen untersucht. Da die Gefäßinvasion von Tumorzellen oft schwierig zu bestimmen ist, wurden nur wirklich eindeutige Fälle berücksichtigt.

g) Melanomtyp
Der Melanomtyp Lentigo maligna Melanom, superfiziell spreitendes Melanom, noduläres Melanom oder akrolentiginöses Melanom wurde entsprechend der Klassifikation von Clark histologisch bestimmt (17). Der histologisch diagnostizierte Melanomtyp wurde anschließend mit dem klinischen Lokalbefund verglichen und in Zweifelsfällen korrigiert.

3.3 Klassifikation der malignen Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko

Die untersuchten Melanome wurden nach ihren histologischen Daten in drei Gruppen eingeteilt, in Melanome mit niedrigem, mit hohem und mit mittlerem Metastasierungsrisiko. Als Melanome mit niedrigem Metastasierungsrisiko werden Tumoren bezeichnet, die eine vertikale Tumordicke von $\leq 0{,}75$ mm und einen Mitoseindex von < 10 mit/mm^2 aufweisen. Sie dürfen nicht ulzeriert sein und keine Gefäßinvasion zeigen.
Melanome mit hohem Metastasierungsrisiko haben einen prognostischen Index ≥ 13. Auch ulzerierte Melanome mit einer Tumordicke > 3 mm und solche mit Gefäßinvasion werden zu dieser Gruppe gerechnet.
Alle anderen Tumoren sind als Melanome mit mittlerem Metastasierungsrisiko definiert (66, 67).

3.4 Klinische Daten

Die klinischen Kriterien wurden retrospektiv der jeweiligen Krankengeschichte entnommen und umfassen Alter und Geschlecht des Patienten, Lokalisation des Tumors und makroskopisches Erscheinungsbild. Es wurden drei Lokalisationsgruppen gebildet, Kopf, Rumpf und Extremitäten. Die Lokalisationsbezeichnung "Kopf" schließt den Hals- Nackenbereich mit ein, "Extremitäten" umfaßt untere und obere Extremitäten, sowie Füße und Hände. Die Lokalisation war bei 741 von 837 malignen Melanomen bekannt.

3.3 Zahlenmaterial

3.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 837 Patienten sind 522 Frauen (62,4 %) und 315 Männer (37,6 %). In Abbildung 1 ist die Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dargestellt.
Es ist ein vermehrtes Auftreten von malignen Melanomen im 5., 6. und 7. Lebensjahrzehnt zu beobachten. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 53 Jahre.

Auch in der Literatur wird übereinstimmend angegeben, daß die Entstehungswahrscheinlichkeit von Melanomen bei Frauen wesentlich größer ist als bei Männern (8, 35, 44, 58, 60, 80).

Hinsichtlich der Altersverteilung geben Storck, Ott und Schwarz (75) an, daß das maligne Melanom gehäuft vom 40. - 60. Lebensjahr vorkommt. Bei Heite (37) ist die Zahl der Erkrankten zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr am höchsten.

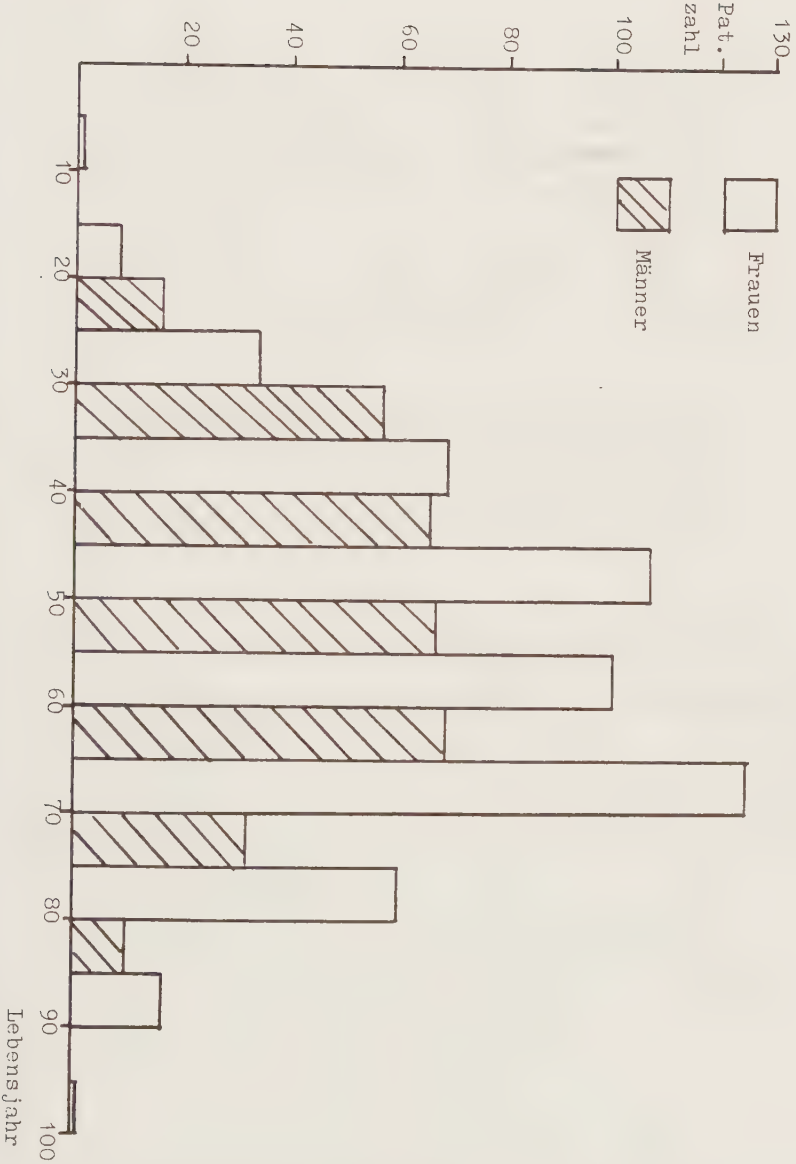


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung
bei 837 Patienten mit malignem Melanom

3.3.2 Lokalisation des Primärtumors

Im untersuchten Krankengut weisen 37 Männer (13,6 %) maligne Melanome am Kopf, 82 Männer (30,1 %) maligne Melanome an Extremitäten und 153 Männer (56,3 %) maligne Melanome am Rumpf auf.

Im Vergleich dazu zeigen 101 Frauen (21,5 %) maligne Melanome am Kopf, 93 Frauen (19,8 %) maligne Melanome am Rumpf und 275 Frauen (58,6 %) maligne Melanome an den Extremitäten (Tab. 1).

Die anatomische Verteilung der primären Melanome läßt also eine ausgesprochene Bevorzugung der Stammlokalisation beim Mann und Extremitätenlokalisation bei der Frau erkennen. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur (7, 24, 34, 44, 48, 61, 62).

Lokalisation des Primärtumors	Männer n=272		Frauen n=469	
	abs.	%	abs.	%
Kopf	37	13,6	101	21,5
Rumpf	153	56,3	93	19,8
Extremitäten	82	30,1	275	58,6

Tab. 1: Lokalisationsverteilung maligner Melanome getrennt nach Geschlechtern

3.5.3 Melanomtyp

In dem Patientengut liegt der Anteil der malignen Melanome vom superfiziell spreitenden Melanom-Typ bei 46,8 %, noduläre Melanome finden sich zu 42,2 %, akrolentiginöse Melanome zu 1,3 % und Lentigo maligna Melanome zu 9,4 %. 0,2 % der Melanome sind nicht klassifizierbar. Es handelt sich um ein malignes Melanom aus dermalem Nävuszellnävus und um ein malignes Melanom auf blauem Nävus (Tab. 2).

In der Literatur sind die Angaben über die Häufigkeitsverteilung von Melanomtypen sehr unterschiedlich (17, 25, 41). Die erheblichen Schwankungen zeigen, daß bei der Zuordnung auch subjektive Faktoren mitspielen.

Melanomtyp	Häufigkeit n=837	
	abs.	%
noduläres Melanom	353	42,2
superfiziell spreitendes Melanom	392	46,8
Lentigo maligna Melanom	79	9,4
akrolentiginöses Melanom	11	1,3
nicht klassifizierbare Melanome	2	0,2

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung von Melanomtypen

3.6 Berechnung

Die statistische Berechnung der Ergebnisse wurde im Vierfeldertest mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, 1 % und 0,1 % durchgeführt. Ein Test mit $\alpha = 0{,}05$ wird als schwach signifikant, mit $\alpha = 0{,}01$ als signifikant und mit $\alpha = 0{,}001$ als hochsignifikant bezeichnet. Der Chi-Quadrat Schwellenwert für $\alpha = 0{,}05$ liegt bei 6,63. Ist die errechnete Testgröße t größer als der Schwellenwert von 6,63, so wird die Nullhypothese auf dem 5 % Signifikanzniveau abgelehnt. In diesem Fall läßt sich zwischen den untersuchten Parametern ein schwach signifikanter Unterschied statistisch sichern. Entsprechendes gilt bei $\alpha = 0{,}01$ und $\alpha = 0{,}001$ (64).

4. Ergebnisse

4.1 Zunahme der absoluten Häufigkeit

Wie aus Tab. 3 hervorgeht, ist die Zahl der Patienten, die in der Münchner Dermatologischen Universitätsklinik wegen eines malignen Melanoms behandelt wurden, in den Jahren 1968 bis 1979 ständig angestiegen. 1968/69 wurden 71 Melanomfälle registriert, 1972/73 waren es bereits 112 Melanomfälle, 1978/79 erhöhte sich dann die Zahl auf 186 Melanomfälle. Das entspricht einer Zunahme von etwas über 150 % in einem Zeitraum von elf Jahren. Der Häufigkeitsanstieg von malignen Melanomen betrifft männliche und weibliche Patienten gleichermaßen. Die statistische Berechnung ergab hier keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat Testgröße t = 5,6; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ist 11,07). Im Hinblick auf die Lokalisationen der malignen Melanome läßt sich ein prozentualer Anstieg von Stammlokalisationen von 28 % in den Jahren 1968/69 auf 37 % in den Jahren 1976/77 feststellen und ein Rückgang von Extremitätenlokalisationen von 52 % auf 43 % im gleichen Zeitraum. Eine statistische Signifikanz ließ sich in diesem Punkt aber ebenfalls nicht sichern (Chi-Quadrat Testgröße t = 5,4; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ist 9,48). Die Jahre 1978/79 wurden bei dieser Untersuchung nicht mitberücksichtigt, da die Lokalisationen der Melanome aus diesen Jahren nur bei einem Teil der Patienten bekannt waren.

Jahr	n	♀ (%)	♂ (%)	Kopf (%)	Stamm (%)	Extremitäten (%)
1968/69	71	43 (51)	28 (39)	14 (20)	20 (28)	37 (52)
1970/71	96	68 (71)	28 (29)	15 (16)	33 (34)	48 (50)
1972/73	112	75 (67)	37 (33)	16 (14)	40 (36)	56 (50)
1974/75	190	117 (62)	73 (38)	36 (19)	58 (31)	96 (50)
1976/77	182	106 (58)	76 (42)	37 (20)	67 (37)	78 (43)
1978/79	186	113 (61)	73 (39)			

Tab. 3: Häufigkeitszunahme von malignen Melanomen aus den Jahren 1968-1979

4.2 Änderung in der vertikalen Tumordicke

Für die Auswertung wurden zunächst die vertikalen Tumordicken von 837 malignen Melanomen aus den Jahren 1968 - 1979 in drei Klassen unterteilt, Tumordicke unter 0,76 mm, Tumordicke 0,76 - 1,5 mm und Tumordicke über 1,5 mm und die entsprechenden Werte von jeweils zwei Jahren zusammengefaßt (Tab. 4).

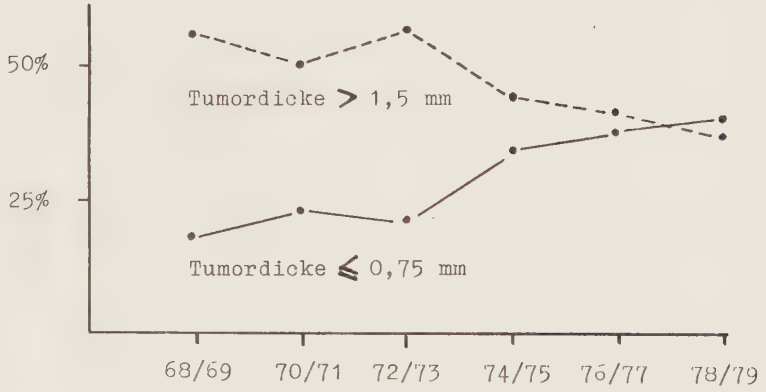
Die vorliegenden Ergebnisse lassen eine Zunahme der Melanome mit einer Tumordicke unter 0,76 mm in dem beobachteten Zeitraum erkennen und gleichzeitig eine relative Abnahme der Melanome über 1,5mm. Dies veranschaulicht auch Abbildung 2. 1968/69 waren 18 % der Melanome kleiner als 0,76 mm, während 1978/79 der Anteil dieser Melanome bei 40 % lag. Das bedeutet eine Zunahme von über 100 %.

Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Testgröße t = 10,6; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 6,64).
Umgekehrt sank der Prozentsatz der Melanome über 1,5 mm von 56 % in den Jahren 1968/69 auf 37 % in den Jahren 1978/79. Auch hier läßt sich eine statistische Signifikanz ermitteln (Chi-Quadrat Testgröße t = 8,2; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 6,64).

Patienten-zahl	1968/69 71		1970/71 96		1972/73 112		1974/75 190		1976/77 182		1978/79 186	
Tumordicke (mm)	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
< 0,76	13	18	22	23	24	21	64	34	69	38	75	40
0,76 - 1,5	18	25	26	27	24	21	42	22	37	20	43	23
> 1,5	40	56	48	50	64	57	84	44	76	41	68	37

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung von 837 malignen Melanomen aus den Jahren 1968 - 1979

Abb. 2: Änderungen in der vertikalen Tumordicke



4.3 Geschlecht und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko

Die Häufigkeitsverteilung von Melanomen mit histologisch festgestelltem hohen, niedrigen und mittleren Metastasierungsrisiko bei 522 weiblichen und 315 männlichen Patienten geht aus Tab. 5 hervor. Insgesamt waren 286 Patienten, 159 Frauen und 127 Männer, an Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko erkrankt. 244 Patienten, 169 Frauen und 75 Männer, hatten Melanome mit niedrigem Metastasierungsrisiko. Die relative Anzahl der männlichen Patienten mit Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko liegt 10 % höher als die der weiblichen Patienten. Bei Melanomen mit niedrigem Metastasierungsrisiko überwiegen die weiblichen Patienten mit 8 % gegenüber den männlichen Patienten.

Die statistische Berechnung ergab, daß bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko die Männer signifikant überrepräsentiert sind (Chi-Quadrat Testgröße t = 8,6; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 6,64), bei Melanomen mit niedrigem Metastasierungsrisiko sind signifikant mehr Frauen vertreten (Chi-Quadrat Testgröße t = 7,1; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 6,64).

Metastasierungsrisiko	Frauen n=522		Männer n=315	
	abs.	%	abs.	%
niedrig	169	32	75	24
mittel	194	37	113	36
hoch	159	30	127	40

Tab. 5: Geschlecht und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko

4.4 Lokalisation und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko

Die Häufigkeitsverteilung von Kopf-, Stamm- und Extremitätenlokalisation bei 741 malignen Melanomen mit hohem, niedrigem und mittlerem Metastasierungsrisiko ist Tab. 6 zu entnehmen. Bei den Frauen waren von den Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko 24 am Kopf, 29 am Stamm und 97 an den Extremitäten lokalisiert. Von den Melanomen mit niedrigem Metastasierungsrisiko waren 39 am Kopf, 33 am Stamm und 69 an den Extremitäten zu finden. Bei den Männern wurden 16 Melanome mit hohem Metastasierungsrisiko am Kopf diagnostiziert, am Stamm waren es 69 und an den Extremitäten 29. 12 Melanome am Kopf, 33 am Stamm und 15 an den Extremitäten hatten ein niedriges Metastasierungsrisiko.

Die statistische Berechnung, die wegen der zu geringen Fallzahlen nicht nach Geschlechtern getrennt durchgeführt wurde, erbrachte keinen signifikanten Unterschied bei der Häufigkeitsverteilung von Melanomen mit hohem, mittlerem und niedrigem Metastasierungsrisiko auf die verschiedenen Lokalisationen (Chi-Quadrat Testgröße $t = 12,4$; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 13,28).

Metastasierungsrisiko	Kopf			Stamm			Extremitäten		
	♀	♂	Σ	♀	♂	Σ	♀	♂	Σ
niedrig	39 (39 %)	12 (32 %)	51 (37 %)	33 (36 %)	33 (22 %)	66 (27 %)	69 (25 %)	15 (18 %)	84 (23 %)
mittel	38 (37 %)	9 (25 %)	47 (34 %)	31 (33 %)	51 (33 %)	82 (33 %)	109 (40 %)	38 (47 %)	147 (41 %)
hoch	24 (24 %)	16 (43 %)	40 (29 %)	29 (31 %)	69 (45 %)	98 (40 %)	97 (35 %)	29 (35 %)	126 (35 %)
gesamt	101 (100 %)	37 (100 %)	138 (100 %)	93 (100 %)	153 (100 %)	246 (100 %)	275 (100 %)	82 (100 %)	357 (100 %)

Tab. 6: Lokalisation und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko

4.5 Nachbeobachtungsergebnisse

4.5.1 Klinische Parameter

4.5.1.1 Geschlecht und Prognose

Die Absterbekurve und die Erscheinungsfreiheitskurve (Patienten, bei denen keine Rezidive oder Metastasen auftraten) zeigen bei 339 Melanompatienten den Zusammenhang von Geschlecht und Krankheitsverlauf bei fünfjähriger Nachbeobachtung ohne Berücksichtigung der Lokalisation und der histologischen Kriterien des Tumors (Abbildung 3).

Auffällig ist die deutlich unterschiedliche Prognose bei den weiblichen und bei den männlichen Patienten. Nach fünf Jahren lebten noch 82,5 % der weiblichen Melanompatienten, aber nur 65 % der männlichen Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Testgröße t = 13,6; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 ist 10,83). Erscheinungsfrei waren 66 % der weiblichen und 51 % der männlichen Patienten. Auch hier läßt sich eine statistische Signifikanz feststellen (Chi-Quadrat Testgröße t = 7,5; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 6,64).

Abb. 3: Überlebenskurve und Erscheinungsfreiheitskurve bei 5-jähriger Nachbeobachtung, getrennt für die beiden Geschlechter

4.5.1.2 Lokalisation und Prognose

In Tab. 7 wird die Korrelation von Tumorlokalisation und Krankheitsverlauf beim malignen Melanom ersichtlich. Nach fünf Jahren waren 51 % der Patienten mit Stammlokalisation des malignen Melanoms verstorben oder hatten bereits Metastasen, bei den Patienten mit Kopflokalisation des malignen Melanoms waren es 38 % und bei den Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms 32 %. Es ergibt sich also für die Patienten mit Stammlokalisation des Melanoms eine ungünstige Prognose im Vergleich zu den beiden anderen Patientengruppen, vor allem gegenüber den Patienten mit Extremitätenlokalisation des Melanoms.

Der Unterschied in der Prognose für Patienten mit Kopf-, Stamm- oder Extremitätenlokalisation des Melanoms ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Testgröße t = 9,8; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 ist 9,2).

Lokalisation des Tumors	verstorben		überlebt mit Metastasen		überlebt erscheinungsfrei	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Stamm n = 116	42	36	17	15	57	49
Kopf n = 50	11	22	8	16	31	62
Extremitäten n = 173	28	16	28	16	117	68

Tab. 7: Tumorlokalisation und Prognose

4.5.2 Histologische Parameter

4.5.2.1 Invasionstiefe und Prognose

In Abbildung 4 ist die Korrelation von Invasionstiefe und Prognose dargestellt. 10 Melanome wiesen Level I auf, 39 Melanome Level II, 165 Melanome Level III, 111 Melanome Level IV und 14 Melanome Level V.

Von den Patienten, bei denen ein Melanom mit Level I oder mit Level II diagnostiziert wurde, bekamen jeweils 10 % Metastasen oder verstarben, bei den Melanompatienten mit Level III waren es 35 %, bei denen mit Level IV 53 %. Noch ungünstiger sieht die Prognose für Patienten mit Melanomen aus, die Level V erreichten. Hier waren es 71 % der Patienten, die Metastasen bekamen oder verstarben. Mit zunehmender Invasionstiefe ist also ein Anstieg der Metastasierungsrate zu verzeichnen.

Der Unterschied in der Prognose zwischen den einzelnen Invasionstiefen ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Testgröße t = 36,5; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 ist 16,26).

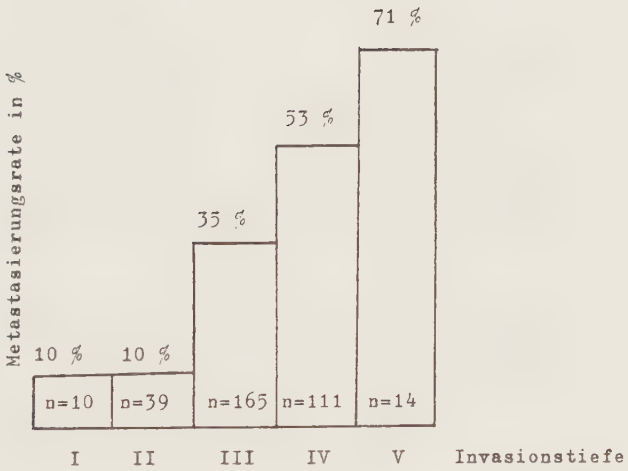


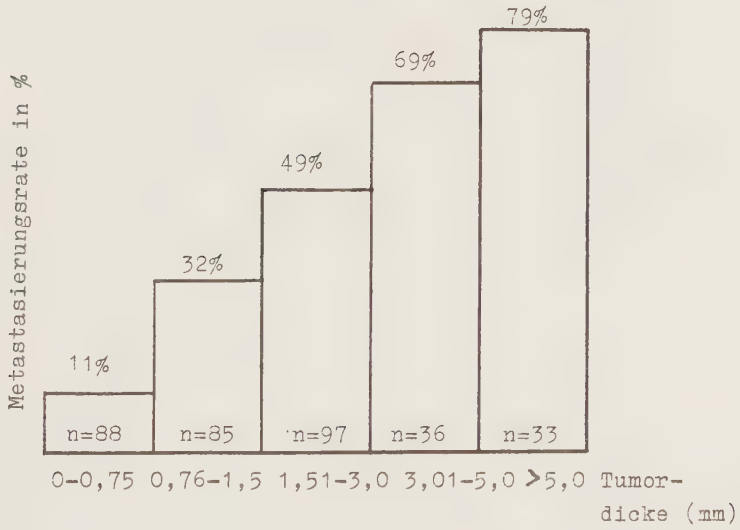
Abb. 4: Invasionstiefe und Metastasierungsrate bei 339 Patienten mit malignem Melanom

4.3.2.2 Vertikale Tumordicke und Prognose

Bei dieser Untersuchung wurden die ausgemessenen vertikalen Tumordicken zu fünf Klassen zusammengefaßt, wobei sich die größte Zahl der Tumoren in der Klasse 1,51-3,0 mm fand. Die Metastasierungsraten für die einzelnen Dickeklassen des malignen Melanoms sind Abbildung 3 zu entnehmen. Von den Patienten, bei denen die Tumordicke unter 0,75 mm lag, bekamen lediglich 11 % Metastasen oder verstarben gegenüber 79 % der Patienten mit einer Tumordicke über 3,0 mm. Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Unterschied in der Prognose zwischen den fünf Klassen (Chi-Quadrat Testgröße t = 69,4; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 ist 18,47).

Das dünnste maligne Melanom, das in der vorliegenden Untersuchung zur Metastasierung führte, hatte eine vertikale Tumordicke von 0,2 mm.

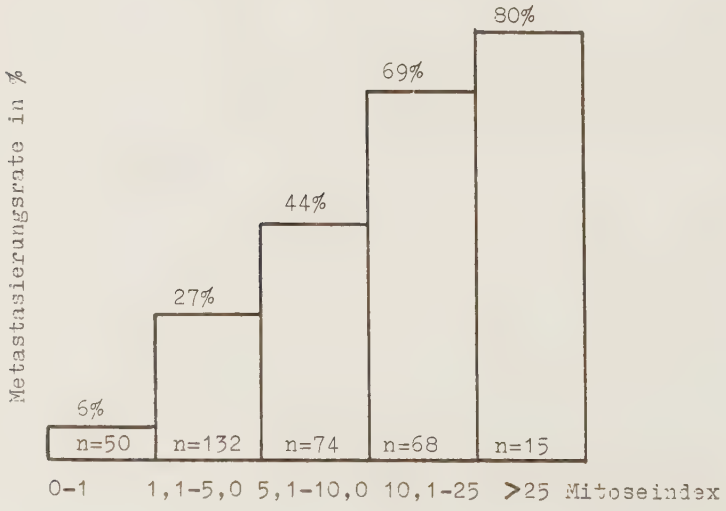
Abb. 5: Tumordicke und Metastasierungsrate
bei 339 Patienten mit malignem Melanom



4.5.2.3 Mitoserate und Prognose

Abbildung 6 zeigt die Korrelation von Mitoserate und Prognose. Bei einem Mitoseindex von unter 1,0 mit/mm^2 fanden sich nur in 6 % der Fälle spätere Metastasen. Mit zunehmender Mitoserate verschlechtert sich die Prognose. Bei einem Mitoseindex von 5,1 - 10,0 mit/mm^2 liegt die Metastasierungsrate schon bei 44 % und bei über 25 mit/mm^2 steigt sie auf 80 % an. Der Unterschied in der Prognose zwischen den einzelnen Mitoseraten ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Testgröße t = 67,7; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 ist 18,47).

Abb. 6: Mitoseindex und Metastasierungsrate bei 339 Patienten mit malignem Melanom



4.5.2.4 Ulzeration, Gefäßinvasion und Prognose

Bei 92 Melanompatienten war der Tumor ulzeriert, 63 % von ihnen bekamen Metastasen. Bei 247 Melanompatienten konnte keine Ulzeration festgestellt werden, bei diesen Patienten traten in 30 % der Fälle Metastasen auf.

Der Unterschied war statistisch signifikant. (Chi-Quadrat Testgröße t = 31,5; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 ist 10,83).

Gefäßinvasion von Tumorzellen war lediglich bei 17 von 339 Melanomen zu sehen, die ohne Ausnahme metastasierten.

4.3.2.5 Histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko und Prognose

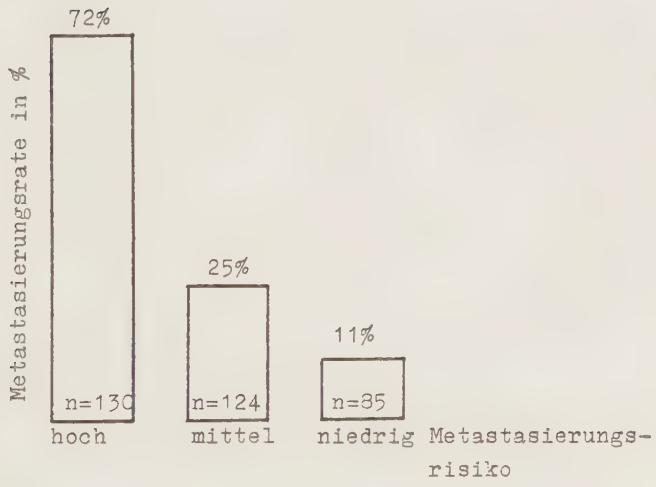
Abbildung 7 zeigt die Korrelation von histologisch festgestelltem Metastasierungsrisiko und Prognose. Bei 11 % der 85 Melanompatienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko traten Metastasen auf, bei den 124 Melanompatienten mit mittlerem Metastasierungsrisiko waren es 25 % und bei den 130 Melanompatienten mit hohem Metastasierungsrisiko 72 %. Von den 130 Melanompatienten mit hohem Metastasierungsrisiko hatten 123 Patienten einen prognostischen Index von ≥ 13, bei sieben Patienten wurde eine vertikale Tumordicke von > 3 mm gemessen mit Ulzeration oder Gefäßinvasion des Tumors.

Der Unterschied in der Prognose zwischen Melanomen mit hohem, mittlerem und niedrigem Metastasierungsrisiko ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Testgröße t = 99,1; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 ist 13,8). Betrachtet man die Metastasierungsraten in den drei Risikogruppen getrennt nach Geschlecht, so zeigt sich, daß bei hohem Metastasierungsrisiko die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten geringfügig sind. Bei Männern war die Metastasierungsrate 75 %, bei Frauen 70 %. Eine statistische Signifikanz konnte nicht gesichert werden (Chi-Quadrat Testgröße t=0,4; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ist 3,84).

Auch in der mittleren Metastasierungsgruppe, in der 29 % der Männer und 23 % der Frauen Metastasen bekamen, ergab sich keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat Testgröße t = 0,6; Schwellenwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ist 3,84).

Dagegen weichen die Metastasierungsraten der Männer und Frauen mit niedrigem Metastasierungsrisiko erheblich voneinander ab (Metastasierungsrate bei Männdern 21 %, bei Frauen 7 %). Eine statistische Berechnung wurde nicht durchgeführt, da es sich nur um insgesamt neun Patienten, fünf Männer und vier Frauen, handelte.

Abb. 7: Histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko und Metastasierungsrate bei 339 Patienten mit malignem Melanom



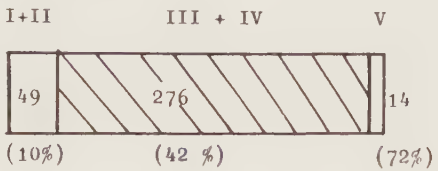
4.5.2.6 Qualitativer Vergleich

Um das Kriterium mit der größten prognostischen Aussagekraft zu ermitteln, wurden die drei histologischen Parameter Invasionstiefe, vertikale Tumordicke und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko vergleichend einander gegenübergestellt (Abb. 8).

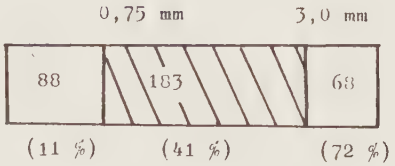
Wird das Kriterium Invasionstiefe zugrundegelegt, so ist das mittlere Kollektiv, für das eine Prognosestellung nicht möglich ist, mit 276 Patienten sehr groß. Bei dem Kriterium vertikale Tumordicke ist es mit 183 Patienten deutlich kleiner. Für das Kriterium histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko ist es mit 124 Patienten jedoch noch kleiner.

Im Vergleich mit Invasionstiefe und Tumordicke besitzt das Kriterium histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko die größte prognostische Aussagekraft.

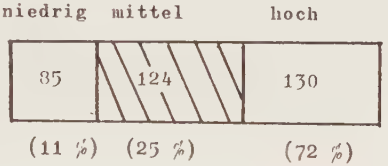
Abb. 8: Qualitativer Vergleich von Invasionstiefe,
Tumordicke und histologisch festgestelltem Metastasierungsrisiko



Invasionstiefe
n = 339
(Metastasierungsrate)



Tumordicke
n = 339
(Metastasierungsrate)



Metastasierungsrisiko
n = 339
(Metastasierungsrate)

5. Diskussion

5.1 Häufigkeitszunahme von Melanomerkrankungen

Auch wenn das maligne Melanom immer noch zu den seltenen Krebsarten zählt, so ist es doch alarmierend, daß die Zahl der Erkrankungen in den vergangenen Jahren weltweit angestiegen ist, wobei allerdings bedeutende regionale Schwankungen zu beobachten sind. Für die Bundesrepublik Deutschland wird die Tumorinzidenz zur Zeit mit etwa 4 bis 4,5 pro 100.000 der Bevölkerung angegeben (6).

1966 ermittelte Korting noch 1,8 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner (45). In Queensland/Australien wurde von 1966 - 1977 ein Anstieg von 17 auf 33 Erkrankungen auf 100.000 registriert (23).

Noch gravierender ist die Häufigkeitszunahme in Süd-Arizona/USA. Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwölf Jahren erhöhte sich die Tumorinzidenz von 6,49 auf 28,57 pro 100.000 der Bevölkerung (68).

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, stieg die Zahl der an der Münchner Dermatologischen Universitätsklinik jährlich diagnostizierten Melanome von 71 in den Jahren 1968/69 auf 186 in den Jahren 1978/79. Die statistische Berechnung ergab bei Geschlecht und Lokalisation keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeitszunahme. Ein Grund für die Jahr für Jahr steigende Zahl von Melanompatienten an der Münchner Dermatologischen Universitätsklinik ist sicherlich auch der hohe Bekanntheitsgrad dieser Klinik, die sich im Rahmen ihrer Forschung mit der klinischen und histologischen Pathologie des Melanoms beschäftigt und neue Konzepte der Therapie erarbeitet hat.

Für die Entstehung von Hauttumoren werden in erster Linie Umweltfaktoren, wie die Ultraviolettstrahlung der Sonne verantwortlich gemacht. Die Schädlichkeit von UV-Licht ist in Bezug auf Karzinome bereits seit langem nachgewiesen (14, 20, 69). Seit einigen Jahren wird nun auch die Inzidenz des malignen Melanoms mit der UV-Strahlung in Verbindung gebracht (29, 47). Anlaß zu dieser Vermutung war die Beobachtung, daß in geographischen Gebieten mit intensiver Sonneneinstrahlung die Zahl der Melanomerkrankungen auffällig hoch ist (2, 56, 68). In diesem Zusammenhang weist Fears (26) auf die Bedeutung der globalen Ozonschicht hin, die das UV-Licht absorbiert und so vor den schädlichen Auswirkungen dieser Strahlung schützt. Er berichtete, daß die Ozonschicht je nach Jahreszeit und geographischen Breitengraden in ihrer Dicke variiert, was die regionalen Unterschiede in der Melanomhäufigkeit erklären könnte, und daß sie durch Emission von Fluorkohlenwasserstoffen und Auspuffgasen von Überschallflugzeugen abgebaut wird. Der daraus resultierende Anstieg an UV-Strahlung könnte ein Grund für das vermehrte Auftreten von Hauttumoren sein.

Die Melanomentstehung in sonnengeschützten Lokalisationen, wie zum Beispiel am Rücken, scheint der Theorie, daß die UV-Strahlen für die Entstehung von Hauttumoren ursächlich ist, zu widersprechen. Schreiber (68) sieht in den veränderten Bekleidungsgewohnheiten, wie dem Trend zu dünnerer Kleidung, vor allem in heißen, sonnigen Gebieten, eine mögliche Lösung dieses Widerspruchs. Davis (22) gibt als Erklärung

den sogenannten "solar circulating factor" an, der nach seiner Meinung in sonnenexponierter Haut entsteht und von dort an andere Körperstellen gelangt, wo er die Melanomentstehung induziert. Der experimentelle Nachweis dieses "solar circulating factor" steht allerdings noch aus.

Neben den schon erwähnten Umweltfaktoren scheint noch ein weiterer Faktor für die Entstehung des malignen Melanoms eine Rolle zu spielen, nämlich die genetische Disposition des einzelnen (21, 23). Besonders prädisponiert sind Personen mit blonden oder roten Haaren und heller Haut (29, 47). Dies zeigt sich, wie einige Untersuchungen belegen (2, 49), vor allen in Gegenden, die von verschiedenen ethnischen Gruppen bevölkert werden. Hier wird die Melanomhäufigkeit bei Dunkelhäutigen und Negroiden durchweg wesentlich niedriger angegeben als die bei hellhäutigen Einwohnern.

5.2 Änderungen in der vertikalen Tumordicke bei malignen Melanomen aus den Jahren 1968 - 1979

Die Untersuchung in der vorliegenden Arbeit über die Änderungen in der Tumordicke bei malignen Melanomen in einem Beobachtungszeitraum von zwölf Jahren ergab, daß die Häufigkeit von Melanomen mit einer Tumordicke unter 0,76 mm zugenommen hat und die von Melanomen mit einer Tumordicke über 1,5 mm abgenommen hat. Die ermittelten Unterschiede waren statistisch signifikant (Tab. 4 und Abb. 2).

Zu ähnlichen Resultaten kam auch Bagley (3), der die vertikalen Tumordicken von Melanomen aus 25 Jahren untersuchte und feststellte, daß die Zahl der Melanome mit einer Tumordicke unter 0,76 mm in dieser Zeit von 24 % auf 53 % angestiegen, die Zahl der Melanome mit einer Tumordicke über 1,5 mm aber von 35 % auf 10 % abgesunken war. Auch McBride (54), der in einer retrospektiven Studie bei 33 % der Melanomhistologien aus den Jahren 1955 - 1969 eine Tumordicke von mehr als 2 mm messen konnte, vertritt die Meinung, daß die Diagnose dicker Melanome in früheren Jahren häufiger war als heute nach zehn bis zwanzig Jahren.

Eine Erklärung für diese Entwicklung könnte in der verbesserten Patientenaufklärung und in der Früherkennung von Melanomen liegen, die eine frühzeitige Diagnose des Tumors ermöglichen. Laut Bagley (3) hat sich die Zeitspanne, die von der ersten vom Patienten festgestellten Hautveränderung bis zur Diagnosestellung vergeht, von dreizehn Monaten auf sieben Monate verkürzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anamnese nicht miteinbezogen, da die Angaben der Patienten in diesem Punkt häufig sehr subjektiv und ungenau sind.

Da die vertikale Tumordicke als wichtiges Beurteilungskriterium für die Prognose gilt, kann man heute beim malignen Melanom auf Grund der Verschiebung zugunsten von Melanomen mit kleiner Tumordicke von einer günstigeren Prognose ausgehen als in den vergangenen Jahren. Dies wird durch die gestiegenen Überlebensraten bestätigt. Griffel (32) fand einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten von Patientenkollektiven aus den Jahren 1950 - 1954, 1965 - 1969 und 1970 - 1974.
Vergleichbare Ergebnisse wurden von Shaw (70) veröffentlicht, die die Krankheitsverläufe von Melanompatienten aus 26 Jahren verfolgte.
Daß sich die Prognose verbessert hat, liegt neben den schon erwähnten Änderungen in der Tumordicke nach Auffassung von MacDonald (56) und Shaw (70) möglicherweise auch an einem veränderten biologischen Verhalten des Tumors selbst, der heute offensichtlich weniger maligne und aggressiv ist als früher.

5.3 Geschlecht und Prognose

Bei der Aufstellung prognostischer Parameter wird immer wieder die Bedeutung des Geschlechts hervorgehoben. Zahlreiche Untersuchungen bestätigen für weibliche Melanompatienten eine wesentlich günstigere Prognose als für männliche Melanompatienten (28, 44, 52, 74, 75, 82). Shaw ermittelte für Frauen eine Überlebensrate von 82,7 %, für Männer 66,6 % (72). Bei Heite liegt die Überlebensrate für Frauen bei 73,8 %, für Männer bei 55,9 % (36). Auch Storck wies bei Frauen eine 20 % höhere Überlebenschance nach (74, 75).

Die Absterbekurve und die Erscheinungsfreiheitskurve der nachuntersuchten Patienten (Abb. 3) zeigen ebenfalls das unterschiedliche prognostische Niveau bei den Geschlechtern. Nach fünf Jahren lebten noch 83 % der weiblichen Melanompatienten im Vergleich zu 65 % der männlichen Melanompatienten. Erscheinungsfrei waren 66 % der Frauen und 51 % der Männer. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Die Unterschiede in der Prognose zwischen den Geschlechtern sind allerdings weit weniger ausgeprägt, wenn man die Metastasierungsraten der männlichen und der weiblichen Patienten mit gleichem Metastasierungsrisiko betrachtet. In der hohen Risikogruppe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Metastasierungsraten, die bei Männern 75 % und bei Frauen 70 % betrugen, gefunden werden. In der niedrigen Risikogruppe war die Metastasierungsrate bei Männern mit 21 % zwar erheblich höher als die der Frauen mit 7 %, doch muß dieses Ergebnis angesichts der sehr geringen Patientenzahl, die statistisch nicht ausgewertet werden konnte, mit größter

zurückhaltung beurteilt werden. Auch Schmoeckel, der für das Kriterium Geschlecht eine prognostische Signifikanz bestätigt, findet bei weiterer Differenzierung, nämlich einem Vergleich der Metastasierungsraten von Männern und Frauen mit gleicher vertikaler Tumordicke oder gleichem prognostischem Index nur noch in zwei Untergruppen statistisch signifikante Unterschiede (66, 67).

Für die insgesamt gesehen deutlich geringere Metastasierungsrate bei Frauen gegenüber Männern sind verschiedene Faktoren im Gespräch. Nach Auffassung einiger Autoren könnte die vergleichsweise günstige Prognose bei weiblichen Melanompatienten mit histopathologischen Kriterien zusammenhängen. So fand Shaw, die die vertikalen Tumordicken von weiblichen und männlichen Patienten gegenüberstellte, daß bei Frauen häufiger dünne Melanome auftreten als bei Männern (73). Gromet berichtete, daß zwei Drittel seines Patientengutes mit einer Tumordicke unter 0,76 mm Frauen waren (33). Auch Hansen und McCarten diagnostizierten bei Frauen mehr dünne Melanome als bei Männern (34).

Ein vergleichbares Ergebnis ergab die Untersuchung in der vorliegenden Arbeit über die Häufigkeitsverteilung von Melanomen mit hohem, mittlerem und niedrigem Metastasierungsrisiko, die nicht nur die 339 nachbeobachteten Patienten, sondern das gesamte Patientengut von 537 Patienten erfaßt (Tab. 5).

Bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko waren die männlichen Patienten signifikant überrepräsentiert, bei Melanomen mit niedrigem Metastasierungsrisiko waren signifikant mehr weibliche Patienten vertreten. Frauen erscheinen offenbar zu einem früheren Zeitpunkt als Männer zur Erstbehandlung (9).

Neben der Bedeutung histologischer Kriterien für die bessere Prognose bei Frauen scheinen noch andere Faktoren, wie Tumorlokalisation (4, 24, 48, 71) und endokrine Einflüsse (60, 71) eine Rolle zu spielen. Bei Frauen kommen maligne Melanome am häufigsten an den Extremitäten vor, bei Männern dagegen überwiegen Melanome mit prognostisch ungünstiger Stammlokalisation, wie die Untersuchung über die Lokalisationsverteilung maligner Melanome bei 741 Patienten deutlich macht (Tab. 1). Dieses Ergebnis entspricht dem in der Literatur aufgezeigten Verteilungsmuster der Melanomlokalisation bei Mann und Frau (7, 24, 34, 44, 48, 62).

Weiterhin werden, wie schon erwähnt, endokrine Faktoren als Grund für die Überlebenszeitdifferenz diskutiert, die bei Frauen vor der Menopause die Prognose erheblich verbessern sollen (60). So berichtete Shaw, daß Frauen unter fünfzig Jahren mit sehr dicken Melanomen eine wesentlich günstigere Überlebenschance hatten als in Tumordicke, Lokalisation und Alter vergleichbare männliche Patienten (72).
Trotz vielfältiger Ansätze ist aber noch keine endgültig befriedigende Antwort auf das Phänomen der unterschiedlichen Prognose bei den Geschlechtern gefunden worden (72).

5.4 Lokalisation und Prognose

Die Lokalisation des Primärtumors ist neben dem Geschlecht ein weiteres klinisches Kriterium von prognostischer Relevanz (8, 19, 21, 40, 74, 75, 82) In der Literatur wird für Patienten mit malignem Melanom am Stamm eine schlechtere Prognose angegeben als für Patienten mit malignem Melanom an den Extremitäten (4, 24, 34, 74, 75). Untersuchungen in dieser Arbeit über den Krankheitsverlauf von Patienten mit unterschiedlicher Tumorlokalisation ergaben bei Melanomen mit Stammlokalisation eine Metastasierungsrate von 51 %, bei Melanomen mit Extremitätenlokalisation 32 % und bei Melanomen mit Kopflokalisation 38 % (Tab. 7). Die ermittelten Unterschiede sind statistisch signifikant.

Die Ursache für die schlechte Prognose der Melanome am Stamm im Vergleich zu Melanomen in anderen Lokalisationen liegt nach Meinung einiger Autoren in den unterschiedlichen Lymphabflußbahnen (27, 76, 82). Am Stamm sind zahlreiche Lymphabflußmöglichkeiten vorhanden, die einer frühzeitigen Metastasierung des Melanoms Vorschub leisten und damit die Prognose entscheidend verschlechtern. Die Extremitäten dagegen haben ein zentrales Abflußgebiet,was die relativ günstige Prognose bei dieser Tumorlokalisation erklären könnte.

Die Frage, welche Rolle histopathologische Kriterien für die abweichende Prognose bei den verschiedenen Lokalisationen spielen, wird uneinheitlich beantwortet. Hansen vermutet, daß die unterschiedlichen Überlebensraten von Patienten mit Stamm- und Extremitätenlokalisation auf unterschiedliche Tumordicken an diesen Hautarealen zurückzuführen sind (34). Hingegen fand Eldh

keine wesentlichen Unterschiede in der Tumordicke bei Melanomen mit Extremitäten- und Stammlokalisation. Trotzdem bestätigt er für Patienten mit Melanomen am Stamm eine ungünstigere Prognose (24). Auch Larsen gibt keine Korrelation zwischen Stammlokalisation und histologischen Befunden wie hohe Mitoserate, Ulzeration oder tiefe Invasion von Tumorzellen an (48).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei den nachbeobachteten Patienten auf eine Untersuchung der Korrelation von Tumorlokalisation und histologischen Parametern wie Tumordicke oder prognostischer Index verzichtet , da die einzelnen Gruppen zahlenmäßig zu klein geworden wären. Bei dem Gesamtkollektiv von 741 Patienten, bei denen die Lokalisationen bekannt waren, wurde jedoch eine Untersuchung über die Häufigkeitsverteilung von Melanomen mit hohem, mittlerem und niedrigem Metastasierungsrisiko vorgenommen (Tab. 6). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalisationen konnte dabei nicht festgestellt werden.

Zu einem entsprechenden Ergebnis kommt auch Schmoeckel, der die Metastasierungsraten von Melanomen mit gleichen histopathologischen Kriterien, aber unterschiedlichen Lokalisationen untersuchte. Er gibt an, daß die prognostischen Unterschiede zwischen den einzelnen Lokalisationen nur noch geringfügig sind, sobald Tumordicke und prognostischer Index mitberücksichtigt werden (66, 67).

Die prognostische Relevanz des klinischen Kriterium Lokalisation - das gleiche gilt für das Kriterium Geschlecht, wie die entsprechenden Untersuchungen zeigten - scheint also mit zunehmend differenzierter Betrachtungsweise abzunehmen und somit an praktischer Bedeutung zu verlieren.

5.5 Histologische Kriterien und Prognose

Als histopathologische Kriterien sind vor allem zu nennen Melanomtyp, Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoserate, prognostischer Index, Ulzeration und Gefäßinvasion. Der Melanomtyp wurde bei den untersuchten histologischen Präparaten zwar bestimmt, zur prognostischen Auswertung aber nicht herangezogen. Wie neuere Veröffentlichungen deutlich machen, kommt dem Melanomtyp - ist erst einmal die Tumordicke gemessen - nur noch eine begrenzte Aussagekraft zu. Als besonders bösartig gelten die nodulären Melanome, da sie verglichen mit anderen Melanomtypen eine größere Tumordicke aufweisen (24, 66, 67).

Auf die Bedeutung der Eindringtiefe des Tumors für die Prognose machten zuerst Allen und Spitz aufmerksam. Sie zeigten, daß bei Patienten mit oberflächlich spreitendem Melanom die Überlebenschancen größer waren als bei Melanompatienten mit tiefer Tumorzellinvasion (1).

Mehnert und Heard (1965) schlugen eine Einteilung der Eindringtiefe in vier verschiedene Stufen oder Level vor (59). Diese Einteilung wurde von Clark modifiziert (17) und wird heute allgemein verwandt. Clark fand für Level II eine Überlebensrate von 92 %, für Level III 65 %, für Level IV 54 % und für Level V 48 % (17). Die Resultate eigener Untersuchungen, die einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Level ergeben, stimmen weitgehend mit den Ergebnissen von Clark überein (Abb. 4). Einige Autoren machen auf die Schwierigkeiten beim Gebrauch der von Clark aufgestellten Invasionstiefen aufmerksam (9, 81). Einmal bleibt bei exophytischen Tumoren das über dem Hautniveau liegende Tumorvolumen unberücksichtigt, zum anderen ist die Haut, je nach Körperregion, unterschiedlich strukturiert.

Nach Breslow läßt die Messung der vertikalen Tumordicke eine verläßlichere prognostische Aussage zu als die Bestimmung der Invasionstiefe (10, 11). Für eine vertikale Tumordicke von weniger als 0,76 mm fand er eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 %, für eine Tumordicke über 3 mm eine Überlebensrate von 22 %. Zahlreiche Untersuchungen haben die prognostische Bedeutung der vertikalen Tumordicke bestätigt (9, 24, 65,66, 67, 73). Auch die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Korrelation von Tumordicke und Prognose beweisen die Aussagekraft der Tumordicke (Abb. 5). Bemerkenswert ist die Metastasierungsrate von 11,4 % in der Tumorklasse unter 0,76 mm. In einigen Veröffentlichungen wird gleichfalls die Metastasierung von Melanomen mit einer Tumordicke unter 0,76 mm beschrieben (9, 12, 81). Somit scheint der ursprüngliche Befund von Breslow, daß nämlich bei Melanomen unter 0,76 mm eine hundertprozentige Überlebenschance besteht, nicht länger haltbar zu sein.
Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Prognose ist die mitotische Aktivität des Tumors (51, 65, 66, 67). In der vorliegenden Arbeit konnte eine statistische Signifikanz zwischen den Mitoseraten ermittelt werden (Abb. 6).

Darüber hinaus sind Ulzerationen (5, 9, 28) und Gefäßinvasion (30, 66, 67) wichtig für die Prognosestellung. Bei dem eigenen Patientengut war hinsichtlich der Ulzeration eine statistische Signifikanz vorhanden. Bei 17 Patienten konnte Gefäßinvasion von Tumorzellen nachgewiesen werden, die ohne Ausnahme zur Metastasierung führte.

Es gibt also eine Reihe von histopathologischen Parametern, die die Prognose beim malignen Melanom beeinflussen. Um zu einer noch genaueren und zuverlässigeren Prognose zu kommen, wurden verschiedene prognostische Kriterien kombiniert (66, 67).
So stellte Schmoeckel den sogenannten prognostischen Index auf, der als Produkt von vertikaler Tumordicke und Mitoseindex definiert ist und der von wesentlich größerer prognostischer Relevanz ist als die Invasionstiefe und die Tumordicke allein (65). Van der Esch unterstreicht ebenfalls die Bedeutung des prognostischen Index, auch wenn er in seiner Untersuchung eine andere Methode der Mitosenbestimmung anwendet (79). Auf dem prognostischen Index basiert die Einteilung der Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko. Nach Schmoeckel haben Melanome mit einer vertikalen Tumordicke von $\leq 0{,}75$ mm und einem Mitoseindex von < 10 mit/mm^2 ein niedrigeres Metastasierungsrisiko, Melanome mit einem prognostischen Index von ≥ 13 ein hohes Metastasierungsrisiko. Darüberhinaus gehören auch Melanome mit einer Tumordicke über 3 mm mit Ulzeration oder Gefäßinvasion in die hohe Risikogruppe. Allerdings ist die Anzahl dieser Melanome sehr gering, Schmoeckel gibt in seiner Untersuchung ihre Zahl mit 20 an gegenüber 271 mit einem prognostischen Index von ≥ 13 (66, 67). In der vorliegenden Arbeit hatten von den 130 Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko 123 einen prognostischen Index von ≥ 13 und lediglich sieben eine Tumordicke von > 3 mm mit Ulzeration oder Gefäßinvasion. Man kann also davon ausgehen, daß es für klinische Belange ausreicht, den prognostischen Index zur Einschätzung eines hohen Metastasierungsrisiko zu bestimmen.

Für Melanome mit hohem Metastasierungsrisiko gibt Schmoeckel eine Metastasierungsrate von 74,6 % an, für Melanome mit niedrigem Metastasierungsrisiko eine Metastasierungsrate von 8,3 % (67).

Die Resultate einiger Untersuchungen entsprechen abgesehen von geringfügigen Abweichungen den von Schmoeckel beschriebenen Ergebnissen. So traten bei 72 % der Melanompatienten mit hohem Metastasierungsrisiko Metastasen auf, bei den Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko waren es 11 % (Abb. 7).

Eine vergleichende Gegenüberstellung mit den Kriterien Invasionstiefe und Tumordicke veranschaulicht die große prognostische Aussagekraft, die in der Einteilung der Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko und damit in dem prognostischen Index steckt. Die mittlere Gruppe, für die keine Prognosestellung möglich ist, umfaßt bei dem Kriterium Invastionstiefe 276 Patienten. Bei dem Kriterium Tumordicke reduziert sie sich auf immerhin 183 Patienten. Noch günstiger sieht es bei der Einteilung der Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko aus, die mittlere Gruppe zählt hier nur noch 124 Patienten (Abb. 8). Ähnliche Ergebnisse wurden von Schmoeckel veröffentlicht (66, 67).

Die Klassifizierung der Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko stellt eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Wahl der therapeutischen Mittel dar. So könnte bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko eine prophylaktische Lymphknotenextirpation in Betracht gezogen werden, bei Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko könnte eine Reduzierung des Sicherheitsabstandes bei der Exzision erwogen werden.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die histologische Auswertung von 837 Melanompräparaten aus den Jahren 1969 - 1979. Befundet wurden die histologischen Präparate nach den Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoserate, prognostischer Index, Ulzeration, Gefäßinvasion und Melanomtyp. An klinischen Daten wurden klinischer Lokalbefund, Geschlecht des Patienten und Tumorlokalisation berücksichtigt, wobei die Tumorlokalisation lediglich bei 741 Patienten bekannt war. Von 339 Patienten lagen Nachuntersuchungsergebnisse vor.

Die erste Untersuchung zeigt die Häufigkeitszunahme von malignen Melanomen an der Münchner Dermatologischen Universitätsklinik in dem Zeitraum von 1968 - 1979. 1968/69 wurden 71 Melanomfälle erfaßt, 1978/79 waren es 186 Melanomfälle, also eine Zunahme von über 150 %. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Geschlecht und Lokalisation bei der Häufigkeitszunahme festgestellt werden. Als mögliche Ursachen für die Häufigkeitszunahme sind Umweltfaktoren und die genetische Disposition des einzelnen in der Diskussion.

Die Untersuchung über Änderungen in der vertikalen Tumordicke ergab, daß in dem beobachteten Zeitraum die Zahl der Melanome mit einer Tumordicke unter 0,76 mm von 18 % auf 40 % angestiegen war, die Zahl der Melanome mit einer Tumordicke über 1,5 mm hingegen von 56 % auf 37 % gesunken war. Die Unterschiede sind in beiden Fällen statistisch signifikant.

Eine weitere Untersuchung befaßt sich mit der Korrelation von Melanomen mit histologisch festgestelltem hohen, mittleren und niedrigen Metastasierungsrisiko und dem Geschlecht des Patienten (a) sowie der Tumorlokalisation (b). Bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko sind signifikant mehr Männer vertreten, Melanome mit niedrigem Metastasierungsrisiko kommen signifikant häufiger bei Frauen vor.

Bei der Häufigkeitsverteilung von Melanomen mit hohem und niedrigem Metastasierungsrisiko auf die Lokalisationen Extremitäten, Stamm und Kopf ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die letzte Untersuchung bezieht sich auf die Nachuntersuchungsergebnisse von 339 Patienten, wobei die für die Prognose relevanten klinischen Kriterien Geschlecht und Tumorlokalisation sowie die histologischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoserate, Ulzeration, Gefäßinvasion und histologisch festgestelltes Metastasierungsrisiko berücksichtigt wurden. Bei dem Kriterium Geschlecht zeigt sich eine statistisch signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate bei den Frauen. Beim Kriterium Lokalisation ist ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensraten von Patienten mit Stamm-, Kopf- und Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms festzustellen. Patienten mit Stammlokalisation des Melanoms haben demnach die ungünstigste Prognose, Patienten mit Extremitätenlokalisation des Melanoms haben die günstigste Prognose.

Die prognostischen Unterschiede sind sowohl bei den Geschlechtern wie auch bei den Lokalisationen nur noch geringfügig, wenn gleichzeitig histopathologische Kriterien mitberücksichtigt werden.

Bei dem Kriterium Invasionstiefe wird ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen den einzelnen Invasionstiefen gesichert. Mit zunehmender Invasionstiefe erhöht sich die Metastasierungsrate.

Bei dem Kriterium vertikale Tumordicke wird ein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen den verschiedenen Tumordicken festgestellt. Es zeigt sich ein Anstieg der Metastasierungsrate mit zunehmender Tumordicke.

Auch bei dem Kriterium Mitoseindex ist ein Anstieg der Metastasierungsrate mit zunehmender Mitosedichte zu verzeichnen. Der Unterschied in der Prognose zwischen den einzelnen Mitoseraten ist statistisch signifikant.

Prognostisch wichtig sind weiterhin Ulzeration und Gefäßinvasion des Tumors. Bei dem Kriterium Ulzeration wird eine prognostische Signifikanz ermittelt. Gefäßinvasion konnte bei 17 Melanomen nachgewiesen werden, die ohne Ausnahme metastasierten. Auf eine statistische Berechnung wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

Von großer prognostischer Bedeutung ist die Einteilung der Melanome nach ihrem histologisch festgestellten Metastasierungsrisiko. Der Unterschied in der Prognose zwischen Melanomen mit niedrigem, mittlerem und hohem Metastasierungsrisiko ist statistisch signifikant.

In einer vergleichenden Gegenüberstellung von Invasionstiefe, Tumordicke und Einteilung der Melanome nach ihrem histologisch festgestellten Metastasierungsrisiko wird die unterschiedliche Aussagekraft dieser drei Kriterien deutlich. Die größte prognostische Aussagekraft steckt in der Einteilung der Melanome nach ihrem Metastasierungsrisiko, da hier das mittlere Kollektiv, für das keine Prognose gestellt werden kann, relativ klein ist.

1. ALLEN AC, SPITZ S:
Malignant melanoma.
A clinicopathological analysis of the criteria
for diagnosis and prognosis.
Cancer 6: 1-45 (1953)

2. ANAISE D, STEINITZ R, BEN HUR N:
Solar radiation, a possible etiological factor
in malignant melanoma in Israel.
Cancer 42: 299-304 (1978)

3. BAGLEY FH, CADY B, LEE A, LEGG MA:
Changes in Clinical Presentation and Management
of Malignant Melanoma.
Cancer 47: 2126-2134 (1981)

4. BALCH CM, SOONG S, MURAD T, INGALLS AL, MADDOX WA:
A multifactorial analysis of melanoma
II. Prognostic features of clinical Stage I disease.
Surgery 86: 343-351 (1979)

5. BALCH CM, WILKERSON JA, MURAD T, SOONG S,
INGALLS AL, MADDOX WA:
The prognostic significance of ulceration of cutaneous
melanoma.
Cancer 45: 3012-3017 (1980)

6. BALDA B-R:
Epidermiologie kutaner maligner Melanome.
Münch.med.Wschr. 123: 1923-1926 (1981)

7. BEARDMORE GL:
The epidermiology of malignant melanoma in Australia, in McCarthy, Blight, Melanoma and skin cancer. Int. Conf., Sydney (1972)

8. BRAUN-FALCO O:
Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45: 345-356 (1974)

9. BRAUN-FALCO O, SCHMOECKEL C:
Maligne Melanome. Klinische Formen, Differentialdiagnose und Prognose.
Münch.med.Wschr. 123: 1927-1932 (1981)

10. BRESLOW A:
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann. Surg. 172: 902-908 (1970)

11. BRESLOW A:
Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.
Ann.Surg. 182: 572-575 (1975)

12. BRESLOW A, CASCINELLI N, VAN DER ESCH EP, MORABITO A:
Stage I melanoma of the limbs: assessment of prognosis by levels of invasion and maximum thickness.
Tumori 64: 273-284 (1978)

13. BÜNTE H:
Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms.
Zbl.Chir. 100: 47-59 (1975)

14. CHOPRA DP:
Ultraviolett light carcinogenesis in hairless mice: cell kinetics during induction and progression of squamous cell carcinoma as estimated by the double-labeling method.
J.Invest.Dermatol. 66: 242-247 (1976)

15. CLARK WH, MIHM MC:
Lentigo Maligna and Lentigo-Maligna Melanoma.
Amer.J.Path. 55: 39-67 (1969)

16. CLARK WH, MIHM MC:
Moles and malignant melanoma. In: Dermatology in General Medicine. p. 491, Edit. by Fitzpatrick et al. Nex York: Mac Graw Book 1971

17. CLARK WH, FROM L, BERNARDINO EA, MIHM MC:
The hostogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin.
Cancer Res. 29: 705-726 (1969)

18. CLARK WH, AINSWORTH AM, CHANG-HSU YANG, MIHM MC, REED RJ:
The Developmental Biology of Primary Human Malignant Melanomas.
Semin. Oncol. 2 (2): 83-103 (1975)

19. COCHRAN AJ:
Malignant melanoma. A review of 10 years' experience in Glasgow, Scotland.
Cancer 23: 1190-1199 (1969)

20. DANIELS F:
Sunlight.
In: Cancer epidemiology and prevention:
Current soncepts (Hersg. von Schottenfeld D),
S. 126-152. Thomas, Springfield 1975

21. DAVIS NC:
Cutaneous melanoma: the Queensland exprience.
In Current problems in surgery, pp. 2-63
(Year Book, Chicago 1976)

22. DAVIS NC:
Sunlight and melanomas.
Lancet 1: 803 (1971)

23. DAVIS NC:
Queensland-Melanom-Projekt. Ein Modell zur
Früherkennung.
In: Das maligne Melanom der Haut (Hrsg. von
Weidner F, Tonak J) S. 51-56.
Perimed, Erlangen 1981

24. ELDH J, BOERYD B, PETERSON LE:
Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma
in stage I.
Scand.J.Plast.Reconstr.Surg. 12: 243-253 (1978)

25. ENCKE A, BEST A:
Die chirurgische Behandlung des Melanoms.
Langenbecks Arch.Chir. 342: 527-532 (1976)

26. FEARS TR, SCOTTO J, SCHNEIDERMANN MA:
Skin cancer, melanoma and sunlight.
Am.J. Public. Health 66: 461-464 (1976)

27. FORTNER JG, DasGUPTA T, McNEER G:
Primary malignant melanoma on the trunk:
an analysis of 194 cases.
Ann.Surg. 161: 161-169 (1965)

28. FRANKLIN JD, REYNOLDS VH, PAGE DL:
Cutaneous melanoma: a twenty-year
retrospective study with clinico-
pathologic correlation.
Plast.Reconst.Surg. 56: 277-285 (1975)

29. GELLIN GA, KOPF AW, GARFINKLE L:
Malignant melanoma: A controlled study of possibly
associated factors.
Arch. Dermatol. 99: 43-48 (1969)

30. GILCHREST KW, GILBERT E, METTER G, POWERS D:
Importance of mikroscopic vascular invasion in
primary cutaneous malignant melanoma.
Surg.. Gynecol. and Obstetr. 145: 559-561 (1977)

31. GOLDSMITH TS:
Melanoma: An overview.
Cancer 29: 194-215 (1979)

32. GRIFFEL M:
Survival of cutaneous malignant melanoma patients at university of Iowa hospitals: 1950-1974
Cancer 47: 176-183 (1981)

33. GROMET MA, EPSTEIN WL, BLOIS MS:
The regressing thin malignant melanoma.
Cancer 42: 2232-2292 (1978)

34. HANSEN MG, McCARTEN AB:
Tumor thickness and lymphocytic infiltration in malignant melanoma of the head and neck.
Am.J.Surg. 128: 557-561 (1974)

35. HAUSS H, PROPPE A:
Melanomalignom: Lokalisation und Geschlecht.
Arch.derm.Forsch. 244: 193-195 (1972)

36. HEITE H-J:
Epidemiologie und Prognose.
In: das maligne Melanom der Haut (Hrsg. von Weidner F, Tonak J), S. 11-16.
Perimed, Erlangen 1981

37. HEITE H-J:
Methodik der Datensammlung und Struktur des ausgewerteten Krankengutes am malignen Melanom.
Arch.derm.Forsch. 244: 186-193 (1972)

38. HELLRIEGEL W:
Indikation und Ergebnisse der perkutanen Strahlenbehandlung des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 149: 1-20 (1975)

39. HERMANEK P:
Histologie und Klassifikation.
In: Das maligne Melanom der Haut (Hrsg. von Weidner F, Tonak J), S. 63-73.
Perimed, Erlangen 1981

40. HORNSTEIN OP:
Therapie und Prognose des malignen Melanoms.
Fortschr.Med. 90: 1087-1090 (1972)

41. HORNSTEIN OP:
Klinik und Diagnose.
In: Das maligne Melanom (Hrsg. von Weidner F, Tonak J), S. 27-49.
Perimed, Erlangen 1981

42. ILLIG L, PAUL E:
Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms.
Med.Welt 25: 1017-1027 (1974)

43. ILLIG L:
Moderne, kombinierte Melanom-Therapie.
Akt.dermatol. 2: 1-25 (1976)

44. IRONSIDE T, PITT TTE, RANK BK:
Malignant melanoma: some aspects of pathology and prognosis.
Repr.Aust.N.Z.J.Surg. 47: 70-75 (1977)

45. KORTING GW:
Therapie des malignen Melanoms.
Dtsch.med.Wschr. 91: 501-505 (1966)

46. KÜHNL-PETZOLD C:
Superficial Spreading Melanoma:
Histological findings and problems of differntiation.
Arch.derm.Forsch. 250: 309-321 (1974)

47. LANCHASTER AO, NELSON J:
Sunlight as a cause of melanoma: A clinical survey.
Med.J.Austr. 1: 452-458 (1957)

48. LARSEN TE, GRUDE TH:
A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I.
Acta path.microbiol.scand.Sect. 87: 469-477 (1979)

49. LEE JAH:
Current evidence about the causes of malignant melanoma.
Prog.Clin.Cancer 6: 151-161 (1975)

50. LEONHARDT H:
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie
des Menschen.
Thieme Verlag, Stuttgart 1974

51. LITTLE JH:
Histology and prognosis of cutaneous melanoma.
Prog.Clin.Cancer 6: 163-176 (1975)

52. MAGNUS K:
Prognosis of malignant melanoma of the skin.
Significance of stage of disease, anatomical
site, sex, age and period of diagnosis.
Cancer 40: 389-397 (1977)

53. MAHRLE G, BOLLING R, GARTMANN H:
Verruköses Lentigomaligna Melanom.
Z.Hautkr. 52: 897-905 (1977)

54. McBRIDE CM, SMITH JL, BROWN BW:
Primary malignant melanoma of the limbs:
A re-evaluation using microstaging techniques.
Cancer 48: 1463-1468 (1981)

55. McDONALD EJ:
Regional patterns in morbidity from malignant
melanoma in Texas.
J.Invest.Dermatol. 54: 91 (1970)

56. MacDONALD EJ:
Epidemiology of melanoma.
Prog.Clin.Cancer 6: 139-149 (1975)

57. McGOVERN VJ, MIHM MC, BOOTH JC, CLARK WH, COCHRAN A, HARDY EG, HICKS JD, LEVENE A, LEWIS MG, LITTLE JH, MILTON GW:
The classification of malignant melanoma and its histologic reporting.
Cancer 32: 1446-1457 (1973)

58. McGOVERN VJ:
Epidemiological aspects of melanoma: a review.
Pathology 9: 233-241 (1977)

59. MEHNERT JH, HEARD JL:
Staging of malignant melanomas by depth of invasion. A proposed index to prognosis.
Am.J.Surg. 110: 168-175 (1965)

60. OLSEN G:
The malignant melanoma of the skin. New theories based on the study of 500 cases.
Acta chir.Scand. 365: 1-122 (1966)

61. PAKKANEN M:
Survival rates of patients with malignant melanoma of the skin.
Ann.Chir.Gynaecol. 66: 31-35 (1977)

62. PETERSEN NC, BODENHAM DC, LLOYD OC:
Malignant melanomas of the skin: a study of the origin, development, aetiology, spread, treatment and prognosis.
Br.J.plast.Surg. 15: 49-109 (1962)

63. REED RJ:
Acral lentigious melanoma.
In: New concepts in surgical pathology of the skin.
pp. 89-90, Wiley, New York, 1976

64. SACHS L:
Angewandte Statistik: Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Springer-Verlag, 269 (1978)

65. SCHMOECKEL C, KAVIANI-NEJAD K, BRAUN-FALCO O:
Der prognostische Index beim malignen Melanom. Eine verbesserte Methode zur Einschätzung des Metastasierungsrisikos.
Pathologe 1: 71-78

66. SCHMOECKEL C, BOCKELBRINK A, BOCKELBRINK H, KOUTSIS J, BRAUN-FALCO O:
Low and high risk melanoma. I. Prognostic evaluation of clinical and histological criteria in 585 cases.
(In Vorbereitung)

67. SCHMOECKEL C, BOCKELBRINK A, BOCKELBRINK H, KOUTSIS J, BRAUN-FALCO O:
Low and high risk melanoma.
II. Multivariate analyses for a prognostic classification.
(In Vorbereitung)

68. SCHREIBER MM, BOZZO PD, MOON TE:
Malignant melanoma in Southern Arizona.
Increasing incidence and sunlight as an
etiologic factor.
Arch.Dermatol. 117: 6-11 (1981)

69. SCOTTO J, KOPF AW, URBACH F:
Non-melanoma skin cancer among Caucasians
in four areas of the United States.
Cancer 34: 1333-1338 (1974)

70. SHAW HM, McCARTHY WH, MILTON GW:
Changing trends in mortality from malignant
melanoma.
Med.J.Austr. 64: 77-80 (1977)

71. SHAW HM, McGOVERN VJ, MILTON GW, FARAGO GA, McCARTHY WH:
Malignant melanoma. Influence of site of lesion
and age of patient in the female superiority in
survival.
Cancer 46: 2731-2735 (1980)

72. SHAW HM, McGOVERN VJ, MILTON GW, FARAGO GA, McCARTHY WH:
Histologic features of tumors and the female superiority
in survival from malignant melanoma.
Cancer 45: 1604-1608 (1980)

73. STEIGLEDER GK, KLEINE W:
Vertikaler Durchmesser (Dicke) und Prognose beim malignen Melanom.
Z.Hautkr. 52: 969-972 (1977)

74. STORCK H:
Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms.
Hautarzt 21: 187-194 (1970)

75. STORCK H, OTT F, SCHWARZ K:
Maligne Melanome.
Handbuch der med. Radiologie, Bd. 19/1,
S. 161-232, Hrsg. v. Diethelm L et al
Berlin, Heidelberg,New York (Springer 1972)

76. SUGARBACKER EV, McBRIDE CM:
Melanoma on the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodel metastasis.
Surgery 80: 22-30 (1976)

77. THIES W, SCHEROWSKY U:
Prognose des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Entstehungsmodus.
Arch.derm.Forsch. 244: 210-214 (1972)

78. TONAK J, HERMANEK P, HORSTEIN OP, WEIDNER F:
Therapie des malignen Melanoms der klinischen Stadien I und II. Ergebnisse bei 195 Patienten.
Dtsch.med.Wschr. 101: 435-440 (1976)

79. VAN DER ESCH EP, CASCINELLI N, PREDA F,
MORABITO A, BUFALINO R:
Stage I melanoma of the skin: evaluation of
prognosis according to histologic characteristics.
Cancer 48: 1668-1673 (1981)

80. WANEBO HJ, WOODRUFF J, FORTNER JG:
Malignant melanoma of the extremities:
a clinicopathologic study using levels of
invasion (microstage).
Cancer 35: 667-676 (1975)

81. WANEBO HJ, FORTNER JG, WOODRUFF J, MacLEAN B,
BINKOWSKI E:
Selection of the optimum surgical treatment of
the stage I melanoma by depth of microinvasion:
Use of the combinded microstage technique (Clark-Breslow)
Ann.Surg. 182: 502-515 (1975)

82. WEIDNER F:
8-year-survival in malignant melanoma related to
sex and tumor location.
Dermatologica 162: 51-60 (1981)

Lebenslauf

Geboren am 31.8.1946 in Dortmund als Tochter des Kaufmanns Werner Arthur Schmieder und seiner Frau Ilse Schmieder, geb. Laucht.

1953-1957	Besuch der Volksschule in Dortmund
1957-1965	Besuch des Goethe-Gymnasiums in Dortmund
1965-1966	Besuch des Theodor-Fliedner Gymnasiums in Düsseldorf
1966	Abitur
1967-1972	Studium der Germanistik und Anglistik mit Prüfung für das Lehramt an Realschulen
1973-1979	Studium der Zahnmedizin
1975	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1976	Zahnärztliche Vorprüfung
1979	Zahnärztliche Prüfung
ab 1980	Assistentin in zahnärztlicher Praxis